

氏 名	田 中 芳 憲		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 4747 号		
学位授与年月日	平成 17 年 6 月 29 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者		
学 位 論 文 名	Effect of duodenogastric reflux on <i>N</i> -methyl- <i>N</i> '-nitro- <i>N</i> -nitrosoguanidine-induced glandular stomach tumorigenesis in <i>Helicobacter pylori</i> -infected Mongolian gerbils (<i>Helicobacter pylori</i> 感染スナネズミにおける MNNG 誘発腺胃腫瘍発生に対する十二指腸胃逆流の影響)		
論文審査委員	主査 教授 末 廣 茂 文	副査 教授 福 島 昭 治	
	副査 教授 荒 川 哲 男		

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】*Helicobacter pylori* (*Hp*) の感染は疫学的に胃癌の危険因子とされており、スナネズミ化学発癌モデルでの腺胃において *Hp* 感染は promoter 作用を示す。一方、胃切除後での残胃癌の発生率は十二指腸液の逆流が多い再建法で特に高いとされ、ラットでも十二指腸胃逆流により高率に腺胃癌が発生する。今回、我々はスナネズミに十二指腸胃逆流モデルを作成し、*Hp* 感染と十二指腸胃逆流の 2 因子が同時に作用した場合での、腺胃腫瘍発生に及ぼす影響を炎症の評価とあわせ比較検討した。

【方法】7 週齢雄性スナネズミに *N*-methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) を 300 ppm の濃度で 10 週間飲水投与した後、*Hp* を感染させ、十二指腸液を胃内へ逆流させる手術 (DR) を施した。実験群は MNNG + *Hp* + DR、MNNG + *Hp*、MNNG + DR、MNNG 単独、Control の 5 群とし、実験開始 40 週目で屠殺した。採血と胃洗浄液の回収、腺胃標本の採取を行い病理組織学的に検索した。

【結果】腺胃における腫瘍発生頻度は MNNG + *Hp* 群が最も高く、MNNG + *Hp* + DR 群、MNNG + DR 群の順で、MNNG 単独群と Control 群に腫瘍はみられなかった。MNNG + *Hp* 群、MNNG + *Hp* + DR 群の腫瘍発生頻度は MNNG 単独群と比較し有意に高値であった。血清中の抗 *Hp* 抗体価は MNNG + *Hp* + DR 群が MNNG + *Hp* 群より低い傾向にあった。免疫組織染色での *Hp* 陽性率は MNNG + *Hp* + DR 群と MNNG + *Hp* 群に差はなかったものの、MNNG + *Hp* + DR 群で coccoid form を呈した *Hp* が観察された。粘膜下層へのリンパ球浸潤と腺管細胞の 8OHdG 陽性率において MNNG + *Hp* + DR 群、MNNG + DR 群は MNNG + *Hp* 群より軽度であった。

【考察】スナネズミを用いた十二指腸胃逆流モデルを確立した。*Hp* 感染は十二指腸胃逆流より強く腺胃腫瘍発生を促進することが確認された。腺胃粘膜の炎症の程度と腫瘍発生頻度は正の相関関係にあり、*Hp* 慢性胃炎による酸化的 DNA 障害が発癌過程に関与すると思われた。十二指腸液の逆流は *Hp* による慢性炎症を軽減したと考えられ、*Hp* 感染の発癌促進作用を抑制する可能性が示唆された。また、その要因として十二指腸液の暴露により *Hp* の活動性が低下したためと考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Helicobacter pylori (*Hp*) の感染は疫学的に胃癌の危険因子とされており、スナネズミ化学発癌モデルでの腺胃において *Hp* 感染は promoter 作用を示す。一方、胃切除後における残胃癌の発生率は十二指腸液の逆流が多い再建法で特に高いとされ、ラットでも十二指腸胃逆流により高率に腺胃癌が発生する。今回、我々はスナネズミに十二指腸胃逆流モデルを作成し、*Hp* 感染と十二指腸胃逆流の 2 因子が同時に作用した場合の、腺胃腫

瘍発生に及ぼす影響を炎症の評価とあわせ比較検討した。

Hp 感染は十二指腸胃逆流より強く腺胃腫瘍発生を促進することが確認された。腺胃粘膜の炎症の程度と腫瘍発生頻度は正の相関関係にあり、*Hp* 慢性胃炎による酸化的 DNA 障害が発癌過程に関与すると思われた。十二指腸液の逆流は *Hp* による慢性炎症を軽減したと考えられ、*Hp* 感染の発癌促進作用を抑制する可能性が示唆された。また、その要因として十二指腸液の暴露により *Hp* の活動性が低下したためと考えられた。また、本研究によってスナネズミを用いた十二指腸逆流モデルを確立した。

現在まで *Hp* 感染と十二指腸胃逆流を *in vivo* で同時に検討した報告はなく、本研究は胃発癌において様々な環境因子がある中で、発癌因子としての *Hp* 感染と十二指腸胃逆流の重要性およびこれらの相互関係の一端を解明するものとなったと思われる。また、臨床に寄与するものとしては、胃癌の外科的治療においてどの再建法を選択するのか、一定の見解はまだ出ていない。今回の研究はその術式を考える上で、術後、残胃癌の発生を予防する観点からも有用な判断材料の一つを提供したと考えられる。よって本研究者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。